Aus der Universitäts-Frauenklinik in Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. H. Martius.)

Zur Frage der carcinogenen Wirkung körpereigener oder naturgebundener, zyklischer Kohlenwasserstoffe, unter besonderer Berücksichtigung des Vitamins E.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen
vorgelegt von

Herbert Heimann
aus Hagen.

Göttingen 1939

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. H. Martius.)

Zur Frage der carcinogenen Wirkung körpereigener oder naturgebundener, zyklischer Kohlenwasserstoffe, unter besonderer Berücksichtigung des Vitamins E.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen
vorgelegt von

Herbert Heimann
aus Hagen.

Göttingen 1939

Berichterstatter: Professor Dr. H. Martius.

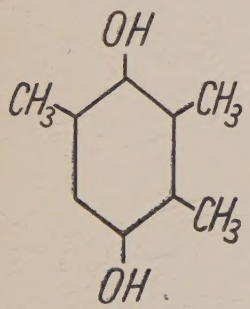
Dekan: Professor Dr. Stich.

Vorgelegt im Oktober 1939.

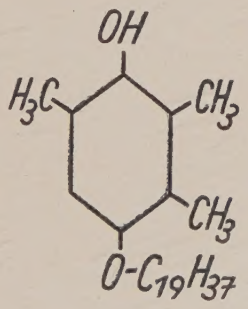
Einleitung.

Im vorigen Jahre wurde im Windaus'schen Institut durch W. John die Konstitutionsformel eines Faktors der Vitamin E-Gruppe aufgeklärt. Der gefundene Antisterilitätsfaktor „Cumotokopherol", eine zyklische Kohlenwasserstoffverbindung, ist ein Derivat des Pseudomucolhydrochinons.

Pseudomucolhydrochinon



Cumotokopherol



Aufbauend auf den Arbeiten von Evans und Burr, Juhahsz-Schäffer und anderer Forscher über das Antisterilitäts-Vitamin E, stellten Gierhake und Blumöhr umfangreiche Diätversuche mit dem E-Vitamin an der Göttinger Klinik an und kamen zu dem Ergebnis, daß wir im Weizenkeimöl, dem Träger des Vitamin E, einen Faktor von zellteilungstimulierender Wirkung haben, der für die normale Keimdrüsenfunktion unentbehrlich ist.

Männliche Ratten zeigen bei E-Avitaminose an den Hoden Störungen im Epithel der Samenkanälchen, die bis zur Azoospermie führen. Es besteht also eine Störung der spermiogenetischen Kern- und Zellteilungsvorgänge.

Bei weiblichen Ratten äußert sich die Avitaminose wie folgt: Es erfolgt eine erste Schwangerschaft und die Früchte werden ausgetragen. Bei einer zweiten Schwangerschaft sterben die Früchte intrauterin ab und werden im Uterus resorbiert. Es besteht also eine Resorptionssterilität. Irgend welche morphologischen Veränderungen am Ovar sind dabei nicht festzustellen.

Diesen scheinbar so verschiedenen Erscheinungsformen des Vitamin E-Mangels bei beiden Geschlechtern liegt doch eine gewisse Uebereinstimmung zugrunde, und zwar beruht der Vitamin E-Mangel bei beiden Geschlechtern höchstwahrscheinlich auf einer starken Abnahme der Nucleinsubstanzen infolge des Versagens der Kern- und Zellteilungsvorgänge.

Heute sind zahlreiche zyklische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel das Benzpyren und seine Derivate, weiterhin sogar körpereigene oder naturgegebene Stoffe dieser Reihe als carcinogen bekannt. Dies trifft für das Methylcholanthren mit seinen Beziehungen zu den Vitaminen und Sexualhormonen zu. Hieraus ergab sich natürlich, daß zahlreiche Versuche über die carcinogenen Eigenschaften der Hormone und Vitamine angestellt wurden, und besonders dem Vitamin E mit seinem Einfluß auf das Zellwachstum bezüglich der Tumorgenese besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Hauptteil.

Man weiß heute, daß für die Entstehung eines Carcinoms außer dem örtlich erregenden Faktor Ursachen, die in der Konstitution bedingt sind, wie Alter und Stoffwechsellage des Organismus, eine große Bedeutung haben.

Tritt zum Beispiel der carcinogene Stoff in direkte chemische Verbindung zu einem Hormon, Vitamin oder einem Verdauungsprodukt, so ist der ursächliche Zusammenhang zwischen Entstehung des Carcinoms und Stoffwechselgeschehen schon gegeben. Tatsächlich trifft dies für einige carcinogene Kohlenwasserstoffe zu.

Das Methylcholanthren, ein zyklischer Kohlenwasserstoff, das im Körper aus Gallensäuren gebildet werden kann und nahe Beziehungen zu den Vitaminen und Sexualhormonen hat, wurde von D o m a g k als hochcarcinogen entlarvt. D o m a g k schreibt dazu:

„Es scheint naheliegend, daß die erwähnten hochcarcinogenen Substanzen über eine Störung des Stoffwechsels zur Krebsentstehung führen, scheinbar bei rasch wachsenden, embryonalen und regenerierenden Zellen leichter als bei ruhenden. Es liegt nun nahe, daran zu denken, daß bei den engen Beziehungen, welche die carcinogenen Substanzen zu den im Körper vorkommenden Sterinen, wie Vitamine, Gallensäuren und Sexualhormone, haben, im Organismus unter bestimmten Bedingungen aus diesen physiologischen Produkten carcinogene Substanzen werden können. Sollte es möglich sein, festzustellen, welche Substanzen unter welchen Bedingungen im Körper carcinogene Produkte bilden können, so könnte man vielleicht prophylaktisch die Entstehung von Carcinomen hemmen. Das Hauptaugenmerk ist also auf den Stoffwechsel zu richten. Es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß der Organismus auch krebsentstehende und krebsentwicklungsverhütende Substanzen bilden kann. Denn es ist mehrfach gelungen, aus Organen von Tieren Substanzen zu erhalten, die eine tumorwachstumshemmende Wirkung ausüben."

Diese wachstumshemmende Wirkung schreibt man Stoffen, die in der Leber gebildet werden, zu. Denn man weiß, daß im Verhältnis zu den Mengen abgelöster Geschwulstteilchen, die in die Leber geraten, nur ein ganz geringer Teil dort angeht und Metastasen macht, der größte Teil aber wirkungslos gemacht und zerstört wird.

Hormone und Tumorentstehung.

H. Pierson machte Versuche über die experimentelle Erzeugung von Uterusgeschwülsten bei Kaninchen durch Prolan.

Die Versuchstiere erhielten jeden 2. Tag 2ccm einer zwanzigfachen Konzentration von Schwangerenurin. Je nach Dauer der Behandlung, am stärksten nach 13 Monaten, zeigte sich eine Beeinflussung der Schleimhaut. Von Schleimhautatrophie und Epitheldegeneration bis zu drüsigen Neubildungen und tumorhaften Bildungen. In etwa 12 % der Fälle bildeten sich Adenome mit infiltrierendem Charakter, in 50 % der Fälle waren die Drüsen mehr oder weniger in die Muskulatur eingedrungen. Pierson kommt zu der Vermutung, daß durch den Prolanreiz eine Entzündung entsteht und davon ausgehend auf dem Wege der Nekrose und Regeneration die Tumorbildung.

In weiteren Versuchen behandelte Pierson Kaninchen mit Infektionen von 0,1 mg Follikulin 2mal wöchentlich. Die Tiere wurden erst kastriert und die Atrophie des Uterus abgewartet. Dann wurden die Injektionen gemacht. Nach 12 Monaten zeigten sich sehr verbreitete epitheliale Neubildungen indifferenter Art und Plattenepithelwucherungen. Alle Muskelschichten des Uterus und die Serosa waren durchbrochen. Auch die Bazalmembran der Plattenepithelnester war gelegentlich durchbrochen, benachbarte Nester verschmolzen miteinander. Innerhalb der Nester bildeten sich Nekrosen aus.

Nach 19 Monaten zeigten sich indifferente, perforierende, epitheliale Neubildungen mit Knorpeleinschlüssen. Es hatten sich Geschwülste mit infiltrierendem Charakter, aus Muskulatur, Knorpel und Drüsen zusammengesetzt, gebildet. Auch traten Wucherungen außerhalb des Uterus auf.

Ein Teil der Tiere wurde außerdem noch mit Teerpinselungen am Ohr belastet. Jedoch zeigten geteerte und ungeteerte Tiere die gleichen Resultate.

Weiterhin erzeugte Pierson ein infiltrierendes Adenom im Kaninchenuterus durch Hypophysen-Vorderlappenextrakt. Auch hier kam es auf dem Wege über eine Schleimhautatrophie zur Tumorbildung.

K. Biedermann behandelte nicht kastrierte, weibliche Ratten mit Follikelhormon, Corpus luteum-Hormon, Prolan und Pituglandol. Die mit Follikelhormon behandelten Tiere zeigten deutliche Veränderungen an den Genitalien. In der Uterusschleim-

haut traten Plattenepithel-Metaphasien auf. Außerdem zeigten sich Schädigungen der Eierstöcke mit Störungen der Follikelreifung.

Auch F. Siegert berichtet über Follikelhormon-Wirkung und Plattenepithel-Metaplasie der Corpusschleimhaut.

P. Grumbrecht erzeugte ebenfalls durch protrahierte Follikelhormondosen bei normalen Ratten eine Epithelmetaplasie der Uterusschleimhaut, die bis zur Bildung von Plattenepithelnestern führte. Er verwandte für seine Versuche das „Progynonol B".

A. Migliavacca erzeugte durch indirekten Hypophysenreiz, ausgeübt durch Kastration und Zufuhr von Follikelhormon am Uterus, ungeordnete Epithelwucherungen, die manchmal das eindeutige Bild neoplastischer Formen annahmen.

Vitamine und Tumorentstehung.

Ueber die Beziehungen zwischen dem Vitamin A und Carcinomentstehung sind die Resultate sehr widersprechend.

Gordonoff hat die wichtigsten Arbeiten der letzten Jahre auf diesem Gebiete zusammengestellt.

Nach Harde und Kobozieff hemmt der Lebertran durch seinen Vitamin A-Gehalt das Tumorwachstum. Auch soll bei Mäusestämmen mit Neigung zu Spontantumoren durch Lebertranfütterung die Zahl der Tiere mit Tumoren abgenommen haben.

Nach Villara regt Vitamin A-Entzug das Tumorwachstum an.

Bisceglie nimmt auch eine tumorwachstumshemmende Wirkung des Vitamins A an. Er stellt rascheres Tumorwachstum und kürzere Lebensdauer bei A-frei ernährten Tieren fest.

Im Gegensatz dazu fand Ihara eine Verstärkung des Tumorwachstums bei Vitamin A-reicher Nahrung. Auch Fränkel und Gereb nehmen eine Begünstigung des Tumorwachstums durch Vitamin A-Ueberschuß an.

Vogt fand einen hohen Vitamin A-Gehalt in wachsenden Tumoren, was man ebenfalls für einen wachstumsfördernden Einfluß des Vitamin A halten könnte.

Saiki wechselte eine Vitamin A-freie mit einer A-reichen Kost ab und stellte dabei spontan auftretende carcinomatöse Entartungen fest.

Caspari und Ottensooser halten reichliche Vitamin A-Zufuhr bei Fehlen von Vitamin B für bedeutungslos und glauben, daß das Wachstum durch Vitamin A erst gesteigert wird, wenn der B-Schwellenwert erreicht ist.

Es ist bekannt, daß die im Ueberschuß angebotenen wasserlöslichen Vitamine vom Körper ungenutzt wieder ausgeschieden werden. Ob dies auch für die fettlöslichen zutrifft, oder ob sie im Organismus zurückgehalten oder umgebaut werden, hat sich noch nicht ermitteln lassen.

Gordonoff und Ludwig stellten nun selbst großangelegte Versuche mit Gewebskulturen in verschiedenen vitaminfreien und -reichen Nährmedien an.

Die Versuche wurden mit Fibroblastenkulturen und gezüchtetem Rattencarcinom gemacht.

1. Versuche mit fettlöslichen Vitaminen.

Im Plasma völlig vitaminfrei ernährter Ratten und Kücken war das Wachstum beider Gewebskulturen gehemmt. Nach Zusatz von Vitamin A zur völlig vitaminfreien Nahrung wurde das Wachstum der Kulturen bedeutend besser.

Im Vitamin A-freien Plasma zeigte sich noch Wachstum, das offenbar durch B_1 und B_2 hervorgerufen wurde.

Im Plasma von Hühnern mit normaler Ernährung und täglicher Zuführung von Vitamin A im Ueberschuß wurde das Wachstum beider Gewebskulturen sehr gesteigert und viel kräftiger als bei den normalen Kontrollen.

Bei Versuchen mit Vitamin D war kein stärkerer Wachstumseffekt als bei normalen Verhältnissen festzustellen.

Versuche mit Vitamin E ergaben folgendes:

Im Vitamin E-armen Plasma zeigte sich kein nennenswertes, geringeres Wachstum als bei den Kontrollen. Ein deutlicher Wachstumsunterschied war kaum zu erkennen.

Im Vitamin E-reichen Plasma zeigten die Fibroblasten etwas besseres Wachstum als im normalen, jedoch war der Unterschied nicht groß.

2. Versuche mit wasserlöslichen Vitaminen.

Es war kein wesentlicher Unterschied im Wachstum der Kulturen bei Vitamin C-armem und C-reichem Plasma erkennbar.

Im Vitamin B_1-reichen Plasma wurde das Wachstum gefördert. Bei Fehlen von B_1 war das Wachstum völlig gehemmt.

Vitamin B_2-reiches Plasma bewirkte eine deutliche Förderung des Wachstums der Gewebskulturen.

L. C. Rowntree, J. Lansbury und A. Steinberg berichteten kürzlich über Erzeugung von Sarkomen bei Ratten durch protrahierte Fütterung mit rohem Weizenkeimöl.

4 Versuchstiere erhielten bei normaler Stallkost täglich 1 ccm rohes, unverseiftes Weizenkeimöl. Nach 116 Tagen sollen bei 2 Tieren intraabdominale Tumoren zu palpieren gewesen sein, die sich histologisch als einwandfreie Sarkome erwiesen und auf normale Ratten transplantiert, ein gutes Wachstum zeigten. Bei den übrigen 2 Tieren traten die Tumoren 60 Tage später auf.

In einer anderen Versuchsreihe wurden 10 Ratten 200 Tage lang mit täglichen Gaben von 1 ccm Weizenkeimöl behandelt. Bei sämtlichen Tieren sollen nach 200 Tagen Spindelzell-Sarkome festzustellen gewesen sein, die durch 6 Generationen hindurch auf normale Tiere transplantiert wurden.

G. M. Dorrance und E. F. Ciccone erzeugten bei 34 Ratten durch noch stärkere Weizenkeimöl-Fütterung bereits nach 60 Tagen in allen Fällen Tumoren, zum Teil von 3×3 cm Größe, im Netz, Mesenterium, Dünn- und Dickdarm und Uterus. Auch diese Tumoren sollen einwandfreie Spindelzellsarkome gewesen sein.

R. Severi untersuchte den Einfluß von Vitamin E auf die Entwicklung des transplantierten Adenocarcinoms der Maus. Er verwandte Vitamin E-arme und -reiche Diät. Dabei stellte er fest, daß 1—2 Monate nach Einpflanzung des Tumors bei gleichzeitigem Beginn der besonderen Diät, der Tumor bei E-reich ernährten, männlichen Tieren üppig wuchs, daß dagegen bei E-armer Kost das Wachstum gering war. Umgekehrt fand er bei E-reich ernährten weiblichen Tieren Tumorwachstumshemmungen und Steigerung des Wachstums durch E-arme Kost.

Severi prüfte außerdem auch den Einfluß des Vitamin E auf Teertumoren-Entwicklung bei der weißen Ratte. Verfüttert wurden wieder eine Vitamin E-reiche und -arme Kost. Dabei

stellte er fest, daß das Vitamin E beim männlichen Tier die Entstehung von Teertumoren begünstigt. Die Weibchen schienen durch das Weizenkeimöl gegen das Entstehen von Tumoren und gegen die allgemein toxischen Erscheinungen des Teers geschützt zu sein.

P. Engel untersuchte ebenfalls den Einfluß des Vitamin E auf Impftumoren.

Er berichtet zunächst über Versuche von Erdmann und Haagen, die eine Wachstumsförderung durch Vitamin B-reiche Kost oder „Vitamin B-Stöße" fanden.

Da Evans und Burr bei Vitamin E-Mangel eine sehr auffallende Unterentwicklung des Mesoderms beobachteten, verwandte Engel für seine Versuche Tumoren ektodermalen und mesodermalen Ursprungs, nämlich Ehrlich'sches Adenocarcinom und Ehrlich'sches Sarkom. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Das Sarkom-Wachstum konnte durch Vitamin E nicht wesentlich beeinflußt werden. Die durchschnittliche Lebensdauer der behandelten Tiere betrug 13,6 Tage, die der unbehandelten 15 Tage. Das Tumorgewicht betrug in beiden Fällen 20 % des Körpergewichts. Die Carcinomtiere vertrugen das Vitamin E von Anfang an schlecht, 2 Tiere gingen schon nach der ersten Injektion ein. Die durchschnittliche Lebensdauer der Tiere betrug 16,5 Tage, die der unbehandelten Kontrolltiere 21,9 Tage. Das Endgewicht der Tumoren betrug im Durchschnitt bei den Versuchstieren 25% des Körpergewichts, bei den Kontrolltieren 35%. Dabei war das Körpergewicht der Versuchstiere geringer als das der Kontrolltiere. Die Lebensdauer der Carcinomtiere wurde also durch das Vitamin E verkürzt, das Tumorwachstum aber nicht gefördert. Die Carcinomtiere wurden durch das Vitamin E ungünstig beeinflußt, die Sarkomtiere dagegen nicht.

Nach den Ergebnissen von Evans und Burr müßte aber eine stärkere Beeinflussung der Tumoren mesodermalen Ursprungs zu erwarten gewesen sein. Engel aber stellt abschließend fest:

1. Das Angehen und Wachstum von Impftumoren wird durch parenterale Beibringung eines Vitamin E-reichen Weizenkeimöls nicht wesentlich beeinflußt.

2. Die Lebensdauer von Carcinomtieren wird durch diese Substanz verkürzt.

3. Die Sarkomtiere werden durch dieselbe n i c h t wesentlich geschädigt.

Es erschien nun nicht nur allgemein biologisch interessant, sondern auch vom klinisch-therapeutischen Standpunkt sogar notwendig, die Ergebnisse der Arbeiten über das Vitamin E-Problem unter den eigenen Versuchsbedingungen kritisch zu überprüfen.

Das für unsere Versuche verwandte, rohe Weizenkeimöl *) wurde vorher durch Tierversuch auf seinen Vitamin E-Gehalt geprüft.

Wir setzten unsere Versuche mit 43 Ratten und 36 Mäusen aus eigener Zucht an. Es wurden männliche und weibliche Tiere verschiedener Altersstufen ausgewählt. Mit den Versuchen begannen wir am 29. 10. 1937 und beendeten sie am 15. 3. 1938, das sind 138 Tage. 23 Ratten und 20 Mäuse setzten wir für die Fütterung mit rohem Weizenkeimöl an. Das Oel wurde den Tieren mit Saugflaschen zugeführt. Jede Ratte trank täglich durchschnittlich 1,5 ccm Oel und jede Maus 0,7 ccm.

Um im Falle eines negativen Ausfalls dieser Versuche feststellen zu können, ob vielleicht Ballast-Stoffe im rohen Weizenkeimöl eine tumorerzeugende Wirkung entfalten können, behandelten wir Kontrolltiere mit verseiftem Vitamin E-Konzentrat *).

20 Ratten injizierten wir nun insgesamt je 16 ccm eines verseiften Vitamin E-Konzentrats in 2%iger Lösung. 16 Mäusen injizierten wir je 6 ccm dieser Lösung.

Die Tiere vertrugen die Oel-Ueberfütterung fast ausnahmslos gut, nahmen an Gewicht zu und hatten sehr gute Würfe. Die Injekionen bedeuteten für die Kontrolltiere natürlich eine stärkere Belastung, was auch in der höheren Sterbezahl zum Ausdruck kommt. Von Zeit zu Zeit wurde der Kot mit Aether extrahiert, jedoch war die Fettausscheidung nie übermäßig stark. Der Kot war immer fest und gut geformt, lediglich die mit Injektionen behandelten Tiere hatten manchmal Durchfälle, die aber nach kurzer Zeit durch entsprechende Diät behoben wurden. Schon während der Versuche untersuchten wir die Tiere in bestimmten Zeiträumen auf palpable Tumoren, jedoch immer ergebnislos.

---

*) der Fa. Noury und van der Lande.

*) der Fa. Promonta.

Einen Monat nach Beendigung der Versuche töteten wir einen Teil der Versuchstiere und den Rest nach 2 Monaten und untersuchten sie sorgfältig auf Tumoren.

Es ergab sich sowohl bei den mit Rohöl gefütterten, als auch bei den Kontrolltieren makroskopisch und histologisch nicht der geringste Anhaltspunkt für einen malignen Tumor.

Versuchstier	Anzahl	Ernährung	Zahl der überlebenden Tiere
Ratte	23	normal zusätzlich rohes Weizenkeim-Öl	15
Maus	20	„	14
Ratte	20	normal zusätzlich Vit. E-Konzentrat	10
Maus	16	„	0

Zur Prüfung, ob eine erhöhte Disposition für das Wachstum von Tumoren durch Vitamin E-Ueberfütterung erzeugt wird, überpflanzten wir Ehrlich'sches Adenocarcinom auf Vitamin E-überfütterte und auf normal ernährte Mäuse beiderlei Geschlechts.

Diese Versuche stellten wir mit 40 normalen und 40 E-überfütterten Mäusen an.

So aseptisch wie möglich implantierten wir von einem Hautschnitt aus den Tieren Tumorstückchen von etwa Erbsengröße unter die Rückenhaut. Die Wunde wurde genäht und mit Collodium bepinselt. Im Durchschnitt nach einer Woche konnte man bemerken, daß der Tumor sich ausbreitete. Im Verlaufe von 4 bis 6 Wochen gingen die Tiere an den Tumoren, die fast ausnahmslos eine zentrale, sich ausbreitende Nekrose hatten, zugrunde. Wir fanden das gleiche Verhalten sowohl bei den normal ernährten, als auch bei den Vitamin E-belasteten Tieren. Ein verschiedenes Verhalten der Geschlechter konnte nicht beobachtet werden.

Das Endgewicht der Tumoren betrug durchschnittlich etwa 25 % des Körpergewichts. Wir kamen also zu folgenden Ergebnissen:

Weder bei den mit rohem Weizenkeimöl gefütterten, noch bei den mit verseiftem Vitamin E-Konzentrat behandelten Tieren konnte trotz stärkster Vitamin E-Belastung ein Tumor erzeugt werden, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß unsere Versuchstiere täglich 1/2 ccm mehr Weizenkeimöl bekamen, als die Tiere der amerikanischen Autoren.

Auch auf das Angehen und das Wachstum von transplantiertem Adenocarcinom der Maus hat eine Vitamin E-Belastung keinerlei Einfluß bei unseren Versuchen gezeigt.

Als Gründe für diese so verschiedenen Versuchsergebnisse kämen vielleicht in Betracht:

1. Die Verschiedenartigkeit der Tierstämme. Wir züchten unsere Tiere seit Jahren selbst im Tierstall der Klinik. Gerade die Herkunft der Tiere ist von Wichtigkeit, denn es ist ja bekannt, daß manche Rattenstämme zur Tumorbildung neigen, während andere äußerst tumorresistent sind.

2. Die Herkunft der Rohöle. Es kommt vielleicht darauf an, auf welchem Boden der Weizen gewachsen ist. Eventuell wären Ernteeinflüsse zu berücksichtigen und nicht zuletzt die technische Gewinnung der Rohöle.

Schluß.

Die Frage der Carcinomentstehung erscheint im neuen Licht, vom Chemismus des Körpers, vom Stoffwechselgeschehen aus betrachtet. Vor allen Dingen dürfte wohl der Streit, ob es ein lebendes „Krebsvirus" gibt, oder nicht, überflüssig geworden sein. Ob nun die zum Teil sich sehr widersprechenden Ergebnisse der Tierversuche mit Hormonen und Vitaminen auch sinngemäß auf den Menschen übertragen werden dürfen, ist fraglich.

LITERATURVERZEICHNIS.

Biedermann, K.: Arch. Gynäk. 167, S. 465. 1938.

Blumöhr, P.: Diss. Göttingen 1937.

Domagk: Medizin und Chemie: Bd. III, Abhandlung aus den med.-chem. Forschungsstätten der I. G. Farbenindustrie A.-G.

Engel, H.: Diss. Göttingen 1938.

Engel, P.: Ztschr. f. Krebsforschg. 39, S. 149, 1933.

Evans und Burr: Mem. Univ. Calif. 8, 1927.

Gierhake, E. Dtsch. Med. Wschr. 1935, 42. Arch. Gynäk. 156, 1936. Klin. Wschr. Nr. 7, 1936.

Gordonoff und Ludwig: Ztschr. f. Krebsforschung 46, S. 73, 1937.

Grumbrecht, P.: Arch. Gynäk. 160, S. 525, 1936.

John, W.: Hoppe-Seylers Ztschr. f. Physiol. Chemie, Bd. 250.

Juhahsz-Schäffer: Erg. d. inn. Med. 45, S. 129.

Migliavacca, A.: Arch. Gynäk. 162, S. 595, 1936.

Pierson, H.: Ztschr. f. Krebsforschung 1937; 45, S. 1; 47, S. 1; 47, S. 167.

Severi, R.: Pathologica genova, Bd. 26, 1934 und Bd. 27, 1935.

LEBENSLAUF.

Am 1. Mai 1914 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Heimann zu Hagen i. Westf. geboren. Nach 4jährigem Grundschulbesuch kam ich 1924 auf das Städtische Realgymnasium Hagen, wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommer-Semester 1933 bis einschließlich Sommer-Semester 1938 studierte ich in Göttingen und Kiel Medizin. In Göttingen bestand ich am 24. November 1938 das medizinische Staatsexamen. Vom 1. 12. 1938 bis 31. 1. 1939 war ich als Medizinalpraktikant am Pathologischen Institut der Universität Göttingen und vom 1. 2. bis 15. 5. 1939 auf der inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Essen tätig. Seit dem 15. 5. 1939 bin ich Soldat.

Buchdruckerei J. Baake Hagen